

DOI: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.25-30

УДК 612.143:612.123:616-091.816

© Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С., 2018

ОСОБЕННОСТИ НЕАДАПТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ

М.А. КАБАЛЫК^{1,a}, В.А. НЕВЗОРОВА^{1,2,b}, Т.С. КОВАЛЕНКО^{1,c}

¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Владивосток, 690002, Россия

²ФГБУН Институт химии Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, 690002, Россия

Резюме: В последние годы все больше данных свидетельствуют о способности кардиоваскулярных факторов оказывать непосредственное влияние на ткани суставов, приводя к их ишемии, микротромбозам и реактивным изменениям костной ткани.

Цель: Изучить влияние артериальной гипертензии и гиперлипидемии на процессы клеточного стресса, ремоделирование субхондральной кости (СХК).

Методы: Экспериментальное воспроизведение артериальной гипертензии, гиперлипидемии и их сочетания проводили на 24 половозрелых беспородных морских свинок. Животных разделили на 4 группы по 6 в каждой. В первой группе моделировали эндокринную артериальную гипертензию (АГ). Во второй группе воспроизводили гиперлипидемию (ГЛ). В третьей – сочетание АГ и ГЛ. Четвертая группа – интактный контроль. На 60 сутки животные выведены из эксперимента, после чего произведён забор тканей коленных суставов задних лап.

Результаты: Кардиоваскулярные факторы инициировали ремоделирование СХК. Данный процесс характеризовался изменением структуры компактной и трабекулярной её частей, формируя картину неадаптивного остеогенеза. Общими чертами ремоделирования СХК при этом было образование каналов резорбции при дефиците полноценных остеонов, избыточная васкуляризация, уменьшение числа остеобластов. Активация остеокластов сочеталась с формированием остеоподобного матрикса и повышением массы кости, основой которого является неравномерно оссифицированная грубоволокнистая матрица.

Заключение: АГ и ГЛ в условиях эксперимента способствуют повреждению и формированию неадаптивной остеорегенерации СХК. Определены особенности патологической регенерации и ремоделирования при воздействии артериальной гипертензии, гиперлипидемии и их сочетании.

Ключевые слова: субхондральная кость; артериальная гипертензия; гиперлипидемия; остеоартрит; остеорегенерация.

PECULIARITIES OF NONADAPTIVE OSTEOGENESIS OF THE SUBCHONDRAL BONE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND DISCLIPIDEMIA

KABALYK M.A.^{1,a}, NEVZOROVA V.A.^{1,2,b}, KOVALENKO T.S.^{1,c}

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, 690002, Russia

²Institute of Chemistry, Far East Branch of RAS, Vladivostok, 690022, Russia

Summary: In recent years, more and more data indicate the ability of cardiovascular factors to directly affect joint tissues, leading to their ischemia, microthrombosis and reactive changes in bone tissue.

Aim: To study the effect of arterial hypertension and hyperlipidemia on the processes of cellular stress, remodeling of the subchondral bone (SCB).

Methods: The experimental reproduction of arterial hypertension, hyperlipidemia and their combination was carried out on 24 mature mumps, guinea pigs. The animals were divided into 4 groups of 6 each. In the first group, endocrine arterial hypertension (AH) was modeled. In the second group, hyperlipidemia (HL) was reproduced. In the third – a combination of AH and HL. The fourth group is intact control. On day 60, the animals were removed from the experiment, after which the tissues of the knee joints of the hind paws were harvested.

Results: Cardiovascular factors initiated remodeling of SCB. This process was characterized by a change in the structure of the compact and trabecular parts of it, forming a picture of nonadaptive osteogenesis. The common features of remodeling of SCB were the formation of resorption channels with a deficiency of full-value osteons, excessive vascularization, a decrease in the number of osteoblasts. Activation of osteoclasts was combined with the formation of an osteo-like matrix and an increase in bone mass, the basis of which is an unevenly ossified coarse-fiber matrix.

Conclusion: AH and HL under experimental conditions contribute to damage and formation of non-adaptive osteoregeneration of SCB. Specific features of pathological regeneration and remodeling under the influence of arterial hypertension, hyperlipidemia and their combination were determined.

Key words: subchondral bone; arterial hypertension; hyperlipidemia; osteoarthritis; osteoregeneration.

^a E-mail: maxi_maxim@mail.ru

^b E-mail: smu.tgmu@gmail.com

^c E-mail: tanechka.agent005@gmail.com

Артериальная гипертония (АГ) и гиперлипидемия – ключевые кардиометаболические факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время достигнуто достаточно глубокое понимание молекулярно-клеточных механизмов формирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы в результате воздействия АГ и гиперлипидемии [1]. Уточнены сосудистые паттерны почечной дисфункции, поражения головного мозга [2]. Известно, что АГ, реализуясь повсеместно оказывает негативное влияние на все органы и ткани путём формирования типовых патогенетических каскадов, результатом которых является ремоделирование тканей с преимущественным замещением их соединительной тканью [1]. Дислипидемия, реализующаяся в рамках воспалительной реакции за счёт активации системы врождённого иммунитета, так же способствует полиорганному поражению. Этот феномен реализуется через импрегнацию липидов в тканях, развитие локальной и системной воспалительной реакции [3].

В последние годы все больше данных свидетельствуют о способности кардиоваскулярных факторов оказывать непосредственное влияние на ткани суставов, приводя к их ишемии, микротромбозам и реактивным изменениям костной ткани [4]. Так, Tsezou A.C. соавт. (2010) показали, что липиды способны депонироваться в суставном хряще [5]. Другие данные свидетельствуют о прямом влиянии гиперлипидемии на ремоделирование субхондральной кости (СХК), приводя к развитию дегенеративно-воспалительного заболевания – остеоартрита [6]. Примечательно, что широко распространённое заболевание – остеоартрит высоко ассоциировано с артериальной гипертонией и гиперлипидемией [5]. Вместе с тем, молекулярно-клеточные механизмы влияния артериальной гипертонии и дислипидемии на ткани суставов и их роль в развитии остеоартрита изучена недостаточно.

Субхондральная кость, как известно, обеспечивает амортизационную, локомоторную и трофическую функции сустава, что подчёркивает важность её в развитии заболеваний суставов. Ремоделирование СХК представляет собой процесс неадаптивной остеорегенерации, приводящий к существенным биохимическим, биомеханическим, морфологическим сдвигам, нарушающих нормальную функцию суставов [7]. Наибольшее значение неадаптивный остеогенез имеет в развитии остеоартрита [8]. Можно предположить, что кардиометаболические факторы, реализующиеся через сосудистые паттерны, способны приводить к ремоделированию СХК, снижать её трофический потенциал по отношению к бессосудистому суставному хрящу. Очевидно, что изучение влияния факторов кардиоваскулярной коморбидности будет способствовать лучшему пониманию патогенеза остеоартрита, раскрытию интегративной теории патогенеза, совершенствованию способов профилактики и лечения.

Цель исследования

Изучить влияние артериальной гипертонии и гиперлипидемии на процессы клеточного стресса, ремоделирование СХК.

Материалы и методы

Экспериментальное воспроизведение артериальной гипертонии, гиперлипидемии и их сочетания проводили на 24 половоз-

релых беспородных морских свинках мужского пола в возрасте 28-30 недель, весом 650-800 г в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и рекомендациями Директивы Европейского сообщества (86/609 Г.С.), дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 18.10.2014).

Животных разделили на 4 группы по 6 в каждой. В первой группе моделировали АГ с помощью внутримышечных инъекций раствора гидрокартизона в дозе 0,5 мг на 500 г массы животного кратностью 4 раза в неделю в сочетании с заменой питьевой воды на 0,9% раствор хлорида натрия. Во второй группе моделировали гиперлипидемию путём внутрибрюшинных инъекций 1,2 мл Твин-80 1 раз в 3 недели и модификацией рациона, который содержал 50% животных жиров, 40% сахаров и 10% клетчатки. В третьей группе животных комбинировали условия эксперимента 1 и 2 групп, добиваясь тем самым сочетания АГ и гиперлипидемии. Четвёртая группа (контроль) получала сбалансированный рацион. На протяжении эксперимента всем животным проводили еженедельные измерения систолического артериального давления, пульса в области плеча с использованием ML125/R (ADInstruments, Австрия). На 60 сутки животные были выведены из эксперимента передозировкой ксилозила и прометара, после чего производили забор образцов крови для определения уровня общего холестерина на биохимическом анализаторе IDEXX (VetTest, США). Общая характеристика экспериментальных животных представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика животных в конце эксперимента (Ме [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Экспериментальные группы животных			Контроль (n=6)
	Артериальная гипертония (n=6)	Гиперлипидемия (n=6)	Артериальная гипертония и гиперлипидемия (n=6)	
Возраст, недели	39 [37; 40]	39 [38; 41]	38 [37; 40]	38 [37; 39]
Вес, г	660 [640; 840]	850 [750; 960]	880 [750; 910]	750 [630; 840]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	190 [165; 220]	135 [132; 140]	205 [172; 225]	130 [125; 135]
Пульс, ударов в минуту	380 [325; 390]	320 [304; 325]	374 [331; 380]	309 [285; 315]
Общий холестерин, ммоль/л.	2,55 [1,91; 2,80]	12,17 [10,34; 14,71]	11,66 [10,40; 15,55]	2,09 [1,76; 2,20]

Ткани коленных суставов задних лап фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (24 ч), декальцинировали в электролитном растворе (Biovitrum, Россия). По стандартному методу проводили заключение в парафин и получали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты оценивали с помощью микроскопа СХ41

(Olympus, Япония), оснащенного цифровой камерой. Морфометрическую обработку полученных изображений осуществляли с помощью программы ImageJ 4.1. В качестве показателей при морфометрии субхондральной кости исследовали толщину собственной пластинки, толщину трабекулы, ширину межтрабекулярных пространств, костный индекс (отношение толщины трабекулы к ширине межтрабекулярного пространства - ТР/МП в процентах), количество остеоцитов в мм² и остеобластов в мм².

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения показателей оценивали по значению медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений не соответствовало по Колмогорову нормальному, для оценки достоверности различий при сравнении двух групп переменных использовали U-критерий Манна-Уитни и трёх – непараметрический H-критерий Краскела-Уоллиса. Достоверными считали различия показателей при $p < 0.05$.

Результаты

У животных из контрольной группы собственная пластинка СХК (рис. 1, фрагмент А) была выполнена компактным веществом с направлением волокон по фронту костного образования и однородной минерализацией. Остеоциты имели продолговатые ядра и располагались вдоль волокон и пластин остеон. Обнаруживали остеоны с гаверсовыми каналами и узкими вставочными сосудами, окруженные тремя-четырьмя слоями пластин. Губчатая кость (рис. 2, фрагмент А) у контрольных животных была представлена стереотипным чередованием костных трабекул и лакун. Трабекулы губчатой кости были выполнены костным веществом с направлением волокон по ходу цементных линий и остеоцитами разной степени дифференцировки. Эндост содержал обилие остеобластов и единичные остеокласты.

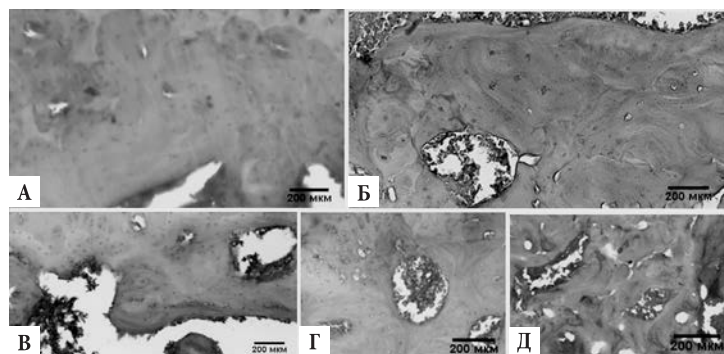


Рисунок 1. Морфология компактной пластинки субхондральной кости у экспериментальных животных. А – контрольная группа, Б – артериальная гипертензия, В – гиперлипидемия, Г, Д – сочетание артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Пояснения в тексте. (окраска гематоксилин и эозин, ув. х 200, масштаб 200 мкм).

При АГ собственная пластинка СХК (рис. 1, фрагмент Б) была представлена компактным веществом с разнонаправленным расположением соединительнотканых волокон с разной степенью обызвествления. Остеоциты имели крупные ядра. Встречались в большом количестве пустые костные лакуны, скопления остеокластов. Обнаруживали крупные каналы резорбции с депонированными остеобластами, но без признаков формиро-

вания вторичных остеон. Множество кровеносных сосудов лежали как в составе гаверсовых систем, так и обособленно в межклеточном веществе. Встречались единичные остеоны. При АГ в губчатой кости (рис. 2, фрагмент Б) обнаруживали разнонаправленные явления в виде сочетания новообразованных пакетов трабекулярной кости с четкими очерченными реверсными (цементными) линиями и признаками резорбции со стороны эндоста с остеокластами и типичными лакунами Хоушипа.

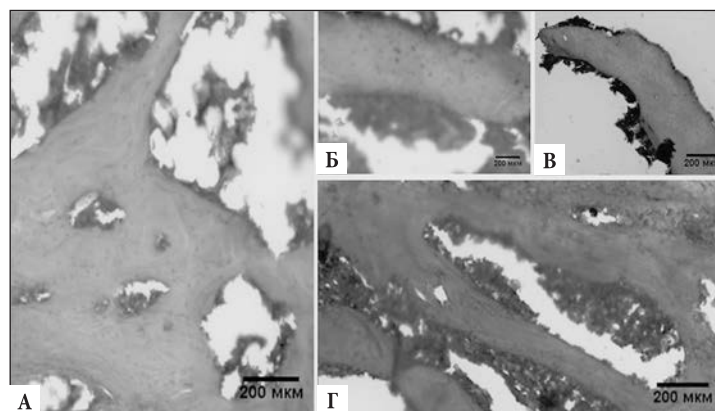


Рисунок 2. Морфология губчатой части субхондральной кости у экспериментальных животных. А – контрольная группа, Б – артериальная гипертензия, В – гиперлипидемия, Г, Д – сочетание артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Пояснения в тексте. (окраска гематоксилин и эозин, ув. х 200, масштаб 200 мкм).

Как показали результаты морфометрии (табл. 2), в условиях экспериментальной АГ толщина собственной пластинки СХК была статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля ($z = -2,1$, $p = 0,04$), но не отличалась от группы экспериментального сочетания АГ и гиперлипидемии ($z = 1,4$, $p = 0,1$). Толщина костных трабекул при АГ достоверно не отличалась от контроля ($z = 1,9$, $p = 0,05$), но была значимо больше по сравнению с группой сочетания АГ и гиперлипидемии ($z = 2,1$, $p = 0,04$). Ширина межтрабекулярных пространств была статистически значимо меньше при АГ по сравнению с контролем ($z = -2,1$, $p = 0,04$) и не отличалась от группы сочетания кардиометаболических факторов ($z = -1,9$, $p = 0,05$). При этом костный индекс был достоверно выше у животных с АГ относительно контроля и животных с сочетанием АГ и гиперлипидемии (соответственно: $z = 2,7$, $p = 0,006$; $z = 2,7$, $p = 0,006$). Количество остеоцитов было значимо меньше при АГ по сравнению с группами контроля и сочетанного моделирования АГ и гиперлипидемии (соответственно: $z = -2,9$, $p = 0,004$; $z = -2,9$, $p = 0,004$). Численность остеобластов также была статистически значимо ниже по сравнению с контролем ($z = -2,9$, $p = 0,004$), но не различалось по сравнению с группой АГ и дислипидемии ($z = 1,9$, $p = 0,05$).

При гиперлипидемии в собственной пластинке СХК (рис. 1, фрагмент В) наблюдалась картина эндохондрального остеогенеза с инвазией в базальную зону суставного хряща. Сформированные фронты оссификации образовывали остеоны с широкими гаверсовыми каналами и вставочными кровеносными сосудами. Обнаруживались каналы резорбции различного калибра с остеокластами и остеобластами, окруженные концентрическими пластинками. Встречались единичные остеоны. В трабекулах губчатой кости при гиперлипидемии (рис. 2, фраг-

мент В) обнаруживали тонкие новообразованные пакеты кости с нечётко очерченными реверсными (цементными) линиями. Структура трабекул была представлена остеонами, чередующимися с участками слабо кальцинированного матрикса.

Таблица 2

Результаты морфометрии субхондральной кости в исследуемых группах (Ме [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Артериальная гипертензия	Гиперлипидемия	Артериальная гипертензия и гиперлипидемия	Контроль	Н-критерий
Толщина собственной пластинки, мкм	530,3 [480,2; 570,9] *	830,9 [760,9; 885,1] †	450,4 [431,5; 462,4] *	837,1 [602,5; 923,2]	15,5, p=0,001
Толщина трабекулы, мкм	368,9 [328,8; 391,8] †	481,8 [452,7; 507,2] * †	260,2 [241,3; 298,3]	300,9 [291,0; 334,0]	16,82, p=0,0008
Ширина межтрабекулярных пространств, мкм	718,6 [548,9; 750,3] *	860,9 [781,4; 952,7]	861,3 [850,2; 920,6]	800,6 [770,2; 822,0]	6,5, p=0,09
Костный индекс (отношение ТР/МП), %	54,1 [41,9; 67,0] * †	56,8 [52,5; 63,5] * †	31,4 [28,5; 34,9]	37,2 [35,4; 38,7]	16,7, p=0,0008
Количество остеоцитов в мм ²	63,2 [56,0; 58,0] * †	81,0 [80,0; 84,0] *	80,0 [76,0; 80,0] *	106,0 [98,0; 110,0]	19,9, p=0,0002
Количество остеобластов в мм ²	24,0 [21,0; 26,0] *	39,0 [37,0; 40,0] †	20,0 [18,0; 22,0] *	38,6 [36,0; 45,0]	18,4, p=0,0004

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем, p<0,05; † – различия статистически значимы по сравнению с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии, p<0,05

В условиях экспериментального моделирования гиперлипидемии толщина компактной части СХК достоверно не отличалась от группы контроля (z=0,3, p=0,7), но была значимо выше по сравнению с животными из группы экспериментального моделирования сочетания АГ и гиперлипидемии (z=2,9, p=0,004). При этом толщина костных трабекул была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и сочетания кардиометаболических факторов (соответственно: z=2,9, p=0,004; z=2,9, p=0,004). Костный индекс был значимо выше при гиперлипидемии относительно контроля и животных с сочетанием АГ и гиперлипидемии (соответственно: z=2,7, p=0,006; z=2,9, p=0,004). Число остеоцитов у животных с экспериментальной гиперлипидемией было достоверно ниже относительно контроля (z=-2,9, p=0,004), но значимо не различалось в сравнении с группой животных, у которых моделировали сочетание гипертензии и гипер-

липидемии (z=1,1, p=0,3). При этом количество остеобластов статистически значимо не отличалось от группы контроля (z=-0,4, p=0,7), но было выше по сравнению с группой сочетания АГ и гиперлипидемии (z=2,9, p=0,004).

При сочетании АГ и гиперлипидемии (рис. 1, фрагменты Г и Д) компактное вещество пластинки субхондральной кости было представлено разнонаправленными фибриллярными элементами межклеточного матрикса. Встречались гипертрофированные остециты и пустые костные лакуны. На границе с суставным хрящом обнаруживали множественные очаги деструкции костной ткани в виде полостей регенерации с депонированием остеокластов и остеобластов с тонкими концентрическими пластинками. Преимущественно на границе с хрящом встречались единичные остеоны с крупнокалиберными вставочными сосудами. В глубоких слоях собственной пластинки наблюдалась картина ремоделирования кости по типу замещения остеоподобным грубоволокнистым матриксом с оссификацией в сочетании с множеством кистозных полостей и элементов несовершенного остеогенеза. При сочетании АГ и гиперлипидемии обнаруживали микропереломы трабекул губчатой кости (рис. 2, фрагмент Г) на фоне активации эндостального остеокластогенеза. В трабекулах обнаруживались грубоволокнистые разнонаправленные тяжи с разной степенью минерализации. В межтрабекулярных пространствах определились множественные элементы микрососудистого русла.

В условиях сочетанного влияния АГ и дислипидемии отмечалось статистически значимое снижение морфометрических показателей толщины компактной пластинки СХК, костного индекса, количества остеоцитов и остеобластов (соответственно: z=-2,7, p=0,006; z=-2,7, p=0,004; z=-2,9, p=0,004; z=-2,9, p=0,004) относительно группы контроля. При этом толщина трабекул и ширина межтрабекулярных пространств статистически значимо не отличались относительно контрольной группы (соответственно: z=-1,6, p=0,1; z=1,4, p=0,1).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что кардиоваскулярные факторы индуцируют ремоделирование субхондральной кости. Данный процесс характеризуется изменением структуры компактной и трабекулярной её частей, формируя картину неадаптивного остеогенеза. Общими чертами ремоделирования костной ткани при этом является образование каналов резорбции при дефиците полноценных остеонов, избыточная васкуляризация, уменьшение числа остеобластов. Важно отметить, что активация остеокластов сочетается с формированием остеоподобного матрикса и повышением массы кости, основой которого является неравномерно оссифицированная грубоволокнистая матрица. Такая гистохимическая картина СХК наиболее характерна для остеоартрита – гетерогенного заболевания, в основе которого лежит клеточный стресс и неадаптивные процессы тканевого ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости [8]. В предыдущих исследованиях было показано, что ОА характеризуется прогрессирующим истончением собственной пластинки, эктопической васкуляризацией СХК и суставного хряща, замещением нормальной кости остеоподобным матриксом [6].

В настоящем исследовании впервые показано влияние кардиоваскулярных факторов – АГ, гиперлипидемии и их сочетаний на процессы ремоделирования СХК. Wen C.Y. и соавторы (2013) изучая остеоартрит, ассоциированный с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа, с помощью микро-КТ показали истончение собственной пластинки СХК [9]. Исследования отечественных авторов показали возрастание костной массы СХК при остеоартрите коленного сустава [10], что в полной мере согласуется с результатами нашего исследования.

Установлено, что кардиоваскулярные факторы неодинаково влияют на процесс ремоделирования СХК. Так, при АГ наблюдается активация ангиогенеза с формированием эктопических элементов микроциркуляторного русла. В то время как в собственной пластинке преобладают процессы резорбции, приводящие к её истончению, в губчатой кости преобладают пролиферативные процессы, приводящие к утолщению костных трабекул, уменьшению межтрабекулярных пространств и увеличению костной массы. Весьма интересно, что такой вариант ремоделирования сопровождается значимым уменьшением числа остеобластов и остеоцитов. Известно, что АГ приводит к эпизодам снижения кровотока, венозной окклюзии с застоем и микроэмболией в субхондральных сосудах [11]. В условиях ишемии СХК под влиянием эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) формируется патологический ангиогенез [12]. VEGF-индуцированный ангиогенез, с одной стороны приводит к склерозу собственной пластинки СХК через активацию системы матриксных металлопротеиназ [13], с другой активирует апоптоз остеоцитов [14]. Таким образом есть основания полагать, что АГ через сосудистую ишемию запускает молекулярно-клеточные механизмы, приводящие к неадаптивному ремоделированию СХК.

Для гиперлипидемии характерна картина эндохондрального остеогенеза с инвазией в зону кальцинированного хряща. В компактной кости наблюдается картина несовершенного остеогенеза. Трабекулы губчатой кости образуют остеоны и участки некальцинированного матрикса. При этом утолщение трабекул приводит к повышению массы костной ткани без сужения межтрабекулярных промежутков. Известно влияние холестерина на костную ткань, связанное с активацией активных форм кислорода, матриксных металлопротеиназ, митохондриальной дисфункцией остеоцитов и остеобластов [3]. Оксидативный стресс способен индуцировать гипертрофическую дифференцировку хондроцитов базальной зоны хряща, что определяет появление эндохондральной кальцификации [15]. В условиях оксидативного стресса активируются процессы апоптоза [16], что обуславливает признаки несовершенного остеогенеза и снижение количества остеоцитов. При этом количество остеобластов существенно не снижается, что может быть обусловлено резистентностью к неблагоприятному влиянию активных форм кислорода [17], в том числе ввиду их низкой метаболической активности.

Наиболее выраженные изменения претерпевает субхондральная кость в условиях сочетанного влияния артериальной гипертонии и гиперлипидемии. Тонкая компактная пластинка на всём протяжении замещается остеоподобным матриксом с множеством бесклеточных кистозных полостей. Трабекуляр-

ная кость характеризуется активацией остеокластов и истончением костных балок. В этих условиях масса кости не изменяется. Влияние на СХК сочетания АГ и гиперлипидемии ранее не изучалось. Однако мы предполагаем, что АГ вызывает ишемию СХК, венозные полнокровие, что приводит к волочению внутрикостного давления [11]. Вазоактивные вещества, такие как оксид азота, эндотелин, ангиотензин II, повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуют хематаксису клеток врождённого иммунитета [18], апоптозу метаболически-активных остеоцитов, сменяющийся активацией остеокластов. Повышенное костное давление, ишемия, протеазы макрофагов, тканевые металлопротеиназы и апоптоз остеоцитов могут способствовать развитию неадаптивной остеорегенерации, ремоделированию СХК в условиях сочетания АГ и гиперлипидемии. Однако молекулярные механизмы сочетанного влияния кардиометаболических факторов еще предстоит изучить.

Заключение

Молекулярные и клеточные механизмы влияния артериальной гипертонии и дислипидемии на субхондральную кость изучены недостаточно, что препятствует пониманию взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний и развитию дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов. В настоящем исследовании установлено, что кардиоваскулярные факторы в экспериментальных условиях оказывают влияние на СХК, приводя к изменениям, напоминающим остеоартрит. Результаты исследования показали, что АГ и гиперлипидемия способствуют повреждению и формированию неадаптивной остеорегенерации СХК. Так же установлены частные особенности патологической регенерации и ремоделирования при воздействии артериальной гипертонии, гиперлипидемии и их сочетания.

Список литературы / References

1. Wang X, Liang H, Wang Y, Cai C, Li J, Li X, Wang M, Chen M, Xu X, Tan H. Risk factors of renal dysfunction and their interaction in level-low lead exposure paint workers. *BMC Public Health*, 2018, Vol. 18(1), p. 526. doi:10.1186/s12889-018-5475-9.
2. Bharosay A, Bharosay VV, Saxena K, Varma M. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke. *Indian J Clin Biochem*, 2018, Vol. 33(2), pp. 178-183. doi: 10.1007/s12291-017-0664-3.
3. Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, Friis T, Du Z, Crawford R, Mao X, Xiao Y. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*, 2017, Vol. 31(1), pp. 356-367. doi: 10.1096/fj.201600600R.
4. Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, Trattnig S. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? *Skeletal Radiol*, 1997, Vol. 26(7), pp. 398-403.
5. Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Res*, 2010, Vol. 28(8), pp. 1033-1039.
6. Hashimoto K, Mori S, Oda Y. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*, 2016, Vol. 45(5), pp. 412-422.
7. Кабалык М.А. Оценка изменений субхондральной кости при остеоартрите // Медицинский альманах. 2017. № 5(50). С. 181-184. [Kabalyk M.A. Ocenka izmenenij subhondral'noj kosti pri osteoartrite. *Medicinskij al'manah*, 2017, No. 5, pp. 181-184. In Russ].

8. *Kabalyk M.A.* Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Gerontol*, 2017, Vol. 30(3), pp. 341-346.
9. *Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY.* Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21(11), pp. 1716-1723. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.027.
10. *Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И.* Оценка минеральной плотности костной ткани субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей при гонартрозе // Научно-практическая ревматология. 2005. №1. С. 27-30 [*Zajceva E.M., Smirnov A.V., Alekseeva L.I.* Ocenka mineral'noj plotnosti kostnoj tkani subhondral'nyh otdelov sbedrennoj i bol'shebercovej kostej pri gonartroze. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2005, No. 1, pp. 27-30. In Russ].
11. *Findlay D.M.* Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, Vol. 46(12), pp. 1763-1768.
12. *Hamilton J.L., Nagao M., Levine B.R., Chen D., Olsen B.R., Im H.J.* Targeting VEGF and Its Receptors for the Treatment of Osteoarthritis and Associated Pain. *J Bone Miner Res*, 2016, Vol. 31(5), pp. 911-924. doi: 10.1002/jbmr.2828.
13. *Ludin A., Sela J.J., Schroeder A., Samuni Y., Nitzan D.W. Amir G.* Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21(3), pp. 491-497. doi: 10.1016/j.joca.2012.12.003.
14. *Pufe T., Lemke A., Kurz B., Petersen W., Tillmann B., Grodzinsky A.J., Mentlein R.* Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. *Am J Pathol*, 2004, Vol. 164(1), pp. 185-92.
15. *Jonsson H., Helgadottir G.P., Aspelund T., Eiriksdottir G., Sigurdsson S., Ingvarsson T.* Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis*, 2009, Vol. 68, pp. 1696-700. doi: 10.1136/ard.2008.096289.
16. *Antony B., Venn A., Cicuttini F., March L., Blizzard L., Dwyer T., Halliday A., Cross M., Jones G., Ding C.* Correlates of knee bone marrow lesions in younger adults. *Arthritis Res Ther*, 2016, Vol. 18, p. 31. doi: 10.1186/s13075-016-0938-9.
17. *Guo S., Fei H.D., Ji F., Chen F.L., Xie Y., Wang S.G.* Activation of Nrf2 by MIND4-17 protects osteoblasts from hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8(62), pp. 105662-105672. doi: 10.18632/oncotarget.
18. *Кабалык М.А.* Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т.10, №5. С. 29-35. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35. [*Kabalyk M.A.* Molekuljarnye vzaimosvjazi sosudistogo remodelirovanija u bol'nyh osteoartritom s arterial'noj gipertoniej // *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*, 2017, Vol. 10(5), pp. 29-35. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35. In Russ].

Информация о авторах

Кабалык Максим Александрович – канд.мед.наук, ассистент института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, E-mail: maxi_maxim@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р. мед.наук, профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ФГБУН Институт химии Дальневосточного отделения РАН, E-mail: smu.tgmu@gmail.com

Коваленко Татьяна Сергеевна – лаборант центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, E-mail: tanechka.agent005@gmail.com

Information about authors

Kabalyk Maxim Aleksandrovich – Candidate of Medical Sciences, Pacific State Medical University, assistant of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, E-mail: maxi_maxim@mail.ru

Nevzorova Vera Afanasyevna – Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Institute of Chemistry of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: smu.tgmu@gmail.com

Kovalenko Tatyana Sergeevna – laboratory assistant of the central research laboratory, Pacific State Medical University, E-mail: tanechka.agent005@gmail.com

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-33-00009).

Funding: The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (project No. 14-33-00009).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

Для цитирования:

Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С. ОСОБЕННОСТИ НЕАДАПТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ// Кафедра травматологии и ортопедии. 2018.№2(32). с. 25-30 [*Kabalyk M.A., Nevzorova V.A., Kovalenko T.S.*, PECULIARITIES OF NONADAPTIVE OSTEOGENESIS OF THE SUBCHONDRAL BONE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND DISLIPIDEMIA// Department of Traumatology and Orthopedics. 2018.№2(32). p. 25-30. In Russ]